

2-SUBSTITUTED 5,10,15,20-TETRA[alpha,alpha,alpha,alpha-o-(PIVALAMIDE) PHENYL]PORPHYRIN AND ITS PREPARATION

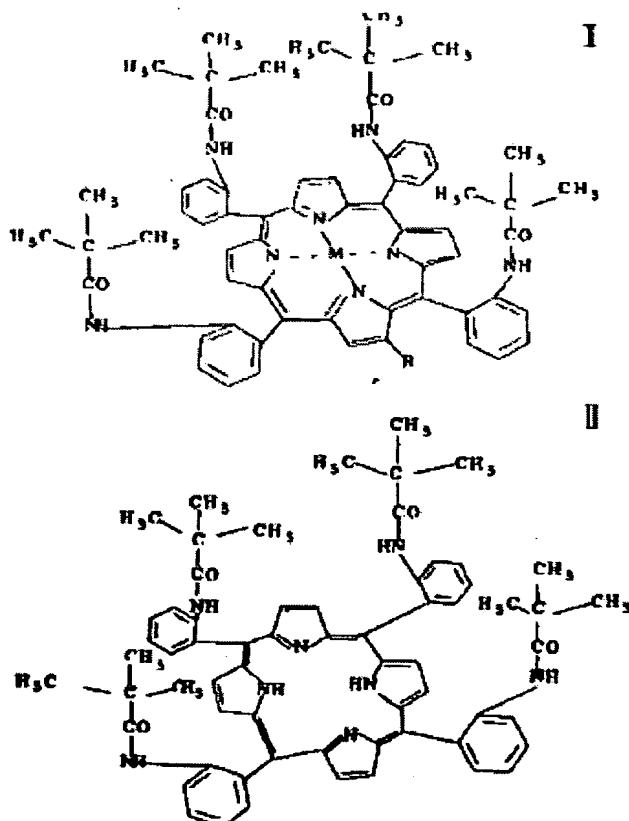
Patent number: JP59164791
Publication date: 1984-09-17
Inventor: EJIMA KIYOSHI; others: 03
Applicant: HIDETOSHI TSUCHIDA
Classification:
 - international: C07D487/22
 - european:
Application number: JP19830038610 19830309
Priority number(s):

Abstract of JP59164791

NEW MATERIAL: A compound of formula I (M is two H atoms or metal ions of the 4th period in the periodic table; R is substituent).

USE: Artificial oxygen carrier, gas adsorbent, oxidation-reduction catalyst, oxygen-oxidation catalyst, oxygen-addition reaction catalyst.

PREPARATION: After insertion of a metallic ion of the 4th period in the periodic table into 5,10,15,20-tetra[alpha,alpha,alpha,alpha-o-(pivalamide)phenyl] porphyrin, a substituent is introduced in the 2-position of the porphyrin ring which has become active.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭59—164791

⑯ Int. Cl.³
C 07 D 487/22
// A 61 K 31/40
B 01 J 31/22
(C 07 D 487/22
209/00
257/00)

識別記号

庁内整理番号
8115—4C

A B Z

7059—4G

⑯ 公開 昭和59年(1984)9月17日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 15 頁)

⑯ 2位に置換基を有する 5, 10, 15, 20—テトラ[α , α , α , α -o-(ピバラミド)フェニル]ポルフィリン化合物、およびその製造法

⑯ 特願 昭58—38610

⑯ 出願 昭58(1983)3月9日

⑯ 発明者 江島清
徳島市上吉野町2丁目9番地3
号
⑯ 発明者 長谷川悦雄

徳島市川内町松岡13番地69

松下洋一

徳島市佐古六番町12番7号

土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

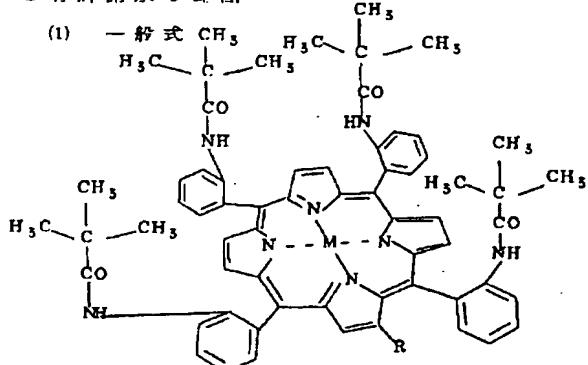
⑯ 代理人 弁理士 鈴江武彦 外2名

明細書

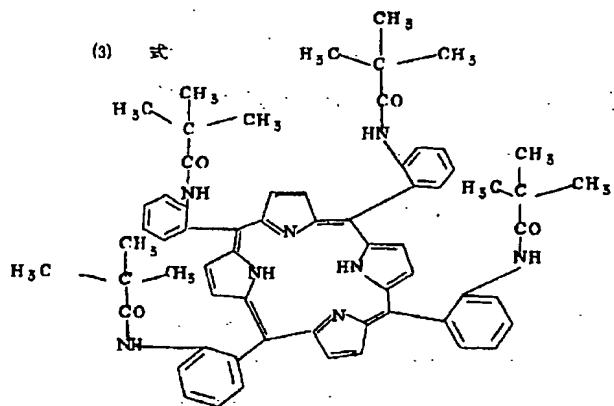
1. 発明の名称

2位に置換基を有する 5, 10, 15, 20—テトラ[α , α , α , α -o-(ピバラミド)フェニル]ポルフィリン化合物、およびその製造法

2. 特許請求の範囲



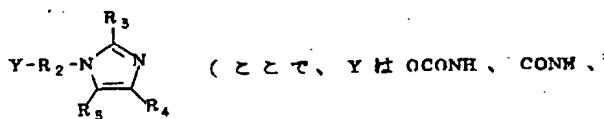
(ここで、M は 2 個の水素原子、または周期律表第 4 周期の中から選ばれた金属のイオン、R は置換基) で示されるポルフィリン化合物。



で示される 5,1,0,1,5,2,0 - テトラ [$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ - o - (ピバラミド)フェニル] ポルフィリンに周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンを挿入した後、反応活性となつたポルフィリン環2位に置換基を導入するか、もしくはこれから新たに置換基を誘導することを特徴とする。

一般式

- 3 -

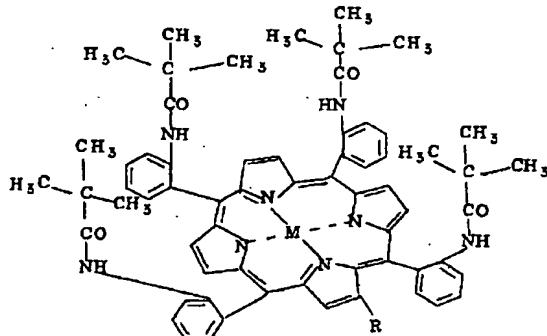


または NHCO 、 R_2 は炭素数 1 ～ 5 の飽和炭化水素、 $\text{R}_3 \sim \text{R}_5$ は各々独立に水素原子、またはメチル基) で示される特許請求範囲第3項記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は新規なポルフィリン化合物およびその製造方法に関する。

5,1,0,1,5,2,0 - テトラ [$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ - o - (ピバラミド)フェニル] ポルフィリン (以下、ピケットフェンスポルフィリンと呼ぶ) の鉄錯体は鉄が II 鋼のとき活性であり、大過剰モル量の軸塩基、例えば 1 - アルキル - 2 - メチルイミダゾール、1 - アルキルイミダゾールなどと共に存在すると、ベンゼン、トルエン、N,N -ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、室温において酸素分子を可逆的に結合できる (J.P. Collman 他、J.Am.Chem.Soc., 97, 1427



(ここで、M は 2 個の水素原子、または周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオン、R は置換基) で示されるポルフィリン化合物の製造法。

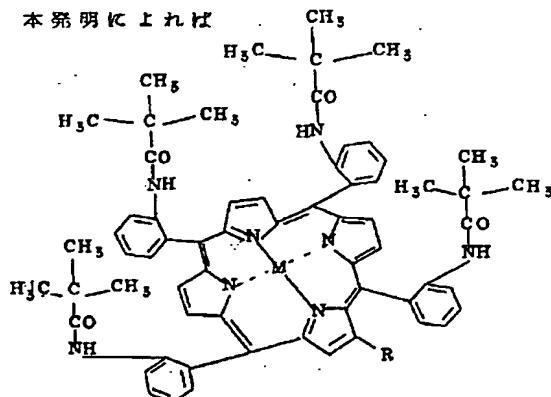
(4) R がアルデヒドまたはこれから誘導される置換基 R_1X (ここで、 R_1 は炭素数 3 以下のアルキルまたはアルケニル、X はアルデヒド、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ～ 7 の低級炭化水素エステル、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 10 以下のアリールまたはアルキルスルホナート、アシド、一级アミン、オキシカルボニルクロリド、または

- 4 -

(1975).), 天然のリン脂質からなるリボソームに包埋されれば単生理的条件下でも同様の機能を發揮する (E.Hasegawa 他、Biochem. Biophys. Res. Commun., 105, 1416 (1982).) ことが報告されている。

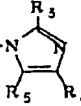
本発明は上記ピケットフェンスポルフィリンの性質に加えて、さらに幾つかの有用な性質を備える新規ポルフィリン化合物およびその製造方法を提供することを目的とする。

本発明によれば



- 6 -

(ここで、Mは2個の水素原子、または周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオン、Rは置換基)で示されるポルフィリン化合物(以下、M-PFP(R)の形で略記する)が提供される。

一般に、Rはアルデヒドまたはこれから誘導される置換基R₁X[ここで、R₁は炭素数3以下のアルキルまたはアルケニル、Xはアルデヒド、カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数1~7の低級炭化水素エステル、水酸基、ハロゲン原子、炭素数10以下のアリールもしくはアルキルスルホナート、アジド、一级アミン、オキシカルボニルクロリド、またはY-R₂-N

(ここで、YはOCONH、CONH、またはNHCO、R₂は炭素数1~5の飽和炭化水素、R₃~R₅は各々独立に水素原子、またはメチル基)]である。

この発明のM-PFP(R)はピケットフェンスポルフィリンの性質を備えているばかりでなく、容

-7-

させ、極性の低い動植物油脂、合成油脂に高濃度に溶解できる。またリン脂質リポソームの疏水領域への包埋が一層有利となり易い。これらの結果は、油滴分散またはリポソーム分散の形でポルフィリンを水中に溶解させるに好都合であり、ポルフィリンが例えば周期律表第4周期に属する金属イオンとの錯体である場合、酸化還元反応、酸素酸化反応または酸素添加反応の触媒としての付加価値が大きい。特に、鉄II価イオンとの錯体である場合には有効なガス吸着剤となり得る。

(3) 水溶性高分子、例えばデキストラン、ヒドロキシエチルスターなど、もしくはその他の水溶性物質に直接、または脂溶性物質を介して共有結合せしめることにより、水溶性の、もしくは適当な親疎水性バランスのとれたポルフィリン化合物を開製することができる。特に前者においては例えば上記に示す金属錯体の形で、均一水溶液中での酸化還元反応、酸素酸化反応、酸素添加反応などの触媒として有効利用できる。

-9-

易に他物質と結合できる官能性置換基を2位に有していることから、さらに幾つかの有用な性質をも兼ね備えることができる。

例えば

(1) 鉄II価錯体の形である場合、軸塩基を共有結合せしめるか、もしくは2位の置換基自体が軸塩基としてポルフィリン中心鉄に配位し得るとき、大過剰量の軸塩基を外部添加することなく、それ自体で酸素結合機能を発揮できることになる。一般に軸塩基として広く用いられているイミダゾール誘導体は、薬理作用を持つものがあり、生体内毒性の高い場合が多い。軸塩基が共有結合したポルフィリン化合物においては、軸塩基としてのイミダゾール誘導体の大過剰量添加が不要であり、生体投与を考慮した場合、軸塩基毒性が低減された有用な材料となり得る。

(2) 脂溶性の高い物質への共有結合、例えば脂肪酸へのエステルまたはアミド結合により、ピケットフェンスポルフィリンの脂溶性を増大

-8-

後者においては、例えば水溶液中に於いてリン脂質リポソーム深層部にポルフィリン部位が包埋され、親水部位が水中に漏り溶存状態が可能となることから、リン脂質リポソーム包埋状態で該ポルフィリン化合物を血中内投与した場合、リポソーム崩壊後のポルフィリン間の根築沈着を防止できる。

従って、本発明のポルフィリン化合物はそれ自体、人工酸素運搬体、その他のガス吸着剤、酸化還元触媒、酸素酸化反応触媒、酸素添加反応触媒としての特徴を持つ他、これらの有用な中間体ともなる。

本発明のポルフィリン化合物は、前述のJ.P. Collmanらの文献に従って得られたピケットフェンスポルフィリン(2H-PFP(H))に例えればクロロホルム浴媒中で、周期律表第4周期の中から選ばれる金属のイオン、好ましくは二価の銅、亜鉛、もしくはニッケルイオンを酢酸塩の形でメタノールに飽和させて当モル以上加えた後、銅または亜鉛の場合約10分、ニッケルの場合

-10-

20時間以上邊流し、クロロホルム-メタノールから再結晶精製する方法ではほぼ定量的に得られるピケットフェンスボルフィリンの金属錯体($M\text{-PFP(CHO)}$)を用いることにより、以下の方法で $M\text{-PFP(R)}$ が順次合成される。

〔 $M = M_1$, $R = \text{アルデヒド}$ の製造方法〕

N,N -ジメチルホルムアルデヒド(DMF)、または N -メチルホルムアミドに氷冷下单モル量の塩化ホスホリル、塩化チオニル、またはホスゲンを加えて調製できるVilsmeyer錯体を、ジクロルメタン、クロロホルム、ベンゼン、ジクロルエタン、あるいはDMFなどの有機溶媒中、 $Cu^{(II)}\text{-PFP(H)}$ または $Ni^{(II)}\text{-PFP(H)}$ に大過剰モル量滴下した後、室温~50℃の範囲で5~20時間反応する。生成したインモニウム塩を酢酸ナトリウム水溶液、またはアンモニア水溶液中、室温~50℃の範囲の温度で1~2時間加水分解反応する方法で2-ホルミルピケットフェンスボルフィリンの銅二価イオン、またはニッケル二価イオンとの錯体($Cu^{(II)}\text{-PFP(CHO)}$ 、または

-11-

〔 $M = M_1$, $R = R_1$, $X = \text{水酸基}$ の製造方法〕1) $R_1 = CH_2$, $X = \text{水酸基}$

$M\text{-PFP(CHO)}$ をクロロホルムとメタノールの混合溶媒、イソプロパノール、エタノール、またはジグリム、好ましくはクロロホルムとメタノールの容量比が5:1である溶媒にとかし、これに1~10倍モル当量の NaBH_4 を添加する。次に室温で5~30分間反応せしめた後、反応液を順次、水洗、乾燥、減圧乾燥し、残渣をクロロホルム-メタノールまたはアセトニ-石油エーテルから再結晶する方法で所望の2-ヒドロキシメチルピケットフェンスボルフィリン、及びその周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体($M\text{-PFP(CH}_2\text{OH)}$)が製造される。

2) $R_1 = CH_2$, $X = \text{炭素数} 1 \sim 10 \text{ 以下のアリール}$,
及びアルキルスルホナート

$M\text{-PFP(CH}_2\text{OH)}$ を低沸点のハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロルメタン、クロロホルムに溶解して、5~50倍モル量の上記のアリール、

$Ni^{(II)}\text{-PFP(CHO)}$ が製造される。これらの錯体から金属イオンを離脱せしめる方法としては、例えば、濃硫酸中、室温で30分~2時間反応した後、氷冷下、計算量以上の炭酸ナトリウムまたはアンモニアを含む水溶液とジクロルメタンの混合溶液に注下し、常法処理後ベンゼン/エーテル(容積比 v/v 1/1)溶媒を用いたシリカゲルカラムで精製する。次いでクロロホルム-メタノール、アセトニ-メタノール、またはアセトニ-石油エーテルで再結晶する手順が選ばれる。このようにして調製された2-ホルミルピケットフェンスボルフィリン($2H\text{-PFP(CHO)}$)の周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体は、 $2H\text{-PFP(CHO)}$ と当モル量以上の上記金属の酢酸塩またはハロゲン化物をクロロホルム、テトラヒドロフラン(以下、THFと略記)、またはDMFなどの有機溶媒中において50~80℃で反応することにより得られる。副生する酸の存在が不都合である場合は当モル以上の塩基、例えば、ピリジンの共存下で反応する。酸素の存在が不都合である場合は、窒素、アルゴン、またはヘリウム気流中で反応する方法が選ばれる。

-12-

またはアルキルスルホニルクロリドと10~100倍モル量のピリジンを滴下し、50℃以下で30分~20時間反応する。次に1~1/5容量のメタノールを添加した後しばらく攪拌し、水洗、乾燥、減圧濃縮後クロロホルム/メタノール(5/1~10/1 v/v)の混合溶媒を用いてシリカゲルクロマトグラフ法で精製することにより、所望の2-アリール(またはアルキル)スルホニルオキシメチルピケットフェンスボルフィリン、及び周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体($M\text{-PFP(CH}_2\text{OSO}_2R_6$))(ここで、 R_6 は炭素数10以下のアリールまたはアルキル基)が製造される。

3) $R_1 = CH_2$, $X = \text{ハロゲン}$

$M\text{-PFP(CH}_2\text{OH)}$ を、例えばジクロルメタンに溶解し、1~3倍モル量のハロゲン化チオニルと、ピリジンまたはトリエチルアミンを滴下する。室温、暗所で1日以上反応した後、水洗、乾燥後クロロホルム/メタノール(20/1 v/v)混合溶媒を用いたシリカゲルクロマトで精製する

-14-

方法、もしくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}_6)$ 、好ましくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2(\text{H}_3))$ と当モル～3倍モルのハロゲンのリチウムまたはナトリウム塩をアセトン、または DMF に溶解し、40～60°C で 12～24 時間反応した後、同上操作で精製して所望の $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{X}')$ (ここで X' = ハロゲン原子) が製造される。

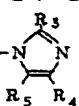
4) $R_1 = \text{CH}_2, X = \text{アジド}$

2-アジドメチルピケットフェンスボルフィリン、及びその周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンとの錯体 ($M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_5)$) を製造する方法としては、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}_6)$ 、好ましくは $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3)$ と当モル量以上のアジ化ナトリウムを 2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール/アセトン (3/1(v/v) 以上)、または DMF に溶解し、室温～100°C の間で 30 分以上反応した後、クロロホルム-メタノール、アセトン-メタノールまたはアセトン-石油エーテルから再結晶するか、もしくはベンゼン/エーテル (2/1～1/2

-15-

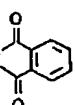
した後、当モル以上のホスゲンを含む四塩化炭素溶液を添加して 0°C で 1 時間、次に室温で 1 時間反応した後減圧乾固する方法で定量的に所望の $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ が製造される。

7) $R = \text{CH}_2, X = \text{OCONH}-\text{R}_2-\text{N}$

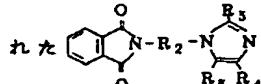


所望の化合物 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{R}_2-\text{N})$ は、

例えば (ここで、 $\text{R}_3 \sim \text{R}_5$ は既述の通り) で示されるイミダゾールと、 $X'\text{-R}_2-\text{N}$



(ここで、 R_2 は既述の通り、 X' はハロゲン原子) で示されるハロゲン化物を、それ自体公知のイミダゾール 1 位置換基導入反応 (脱ハロゲン化水素反応) によって結合せしめ、その結果得られた をヒドラジンで加水分解し



-17-

(v/v) 溶媒を用いたシリカゲルカラムで精製した後上記溶媒から再結晶する方法が選ばれる。
~~—アルから再結晶する行程が選ばれる。~~

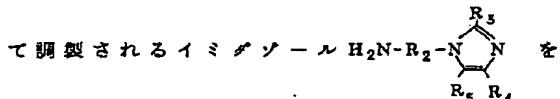
5) $R_1 = \text{CH}_2, X = \text{一级アミン}$

$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{N}_5)$ をグリムまたはジオキサンに溶解し、窒素気流下数倍モル量のトリフェニルホスフィンを添加して、室温で 1～2 時間反応する。次に大過剰モル量の濃アンモニア水を加えて暗所、室温で 12～48 時間反応した後減圧乾固する。残渣をクロロホルム/メタノール (25/1～20/1(v/v) またはベンゼン/エーテル/アセトン (10/10/1(v/v/v))) の混合溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトで精製する方法により、所望の 2-アミノメチルピケットフェンスボルフィリン及び前述の金属錯体 ($M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$) が製造される。

6) $R = \text{CH}_2, X = -\text{OCOC}\ell$

$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ を、低沸点のハロゲン化炭化水素、エーテル、ベンゼン、または THF、好ましくはジクロルメタンまたはクロロホルムに溶解

-16-



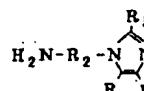
$M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ または $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ と次に示す方法で結合させることにより製造される。

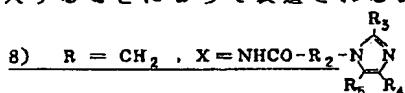
すなわち、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCOC}\ell)$ をジクロルメタンに溶解して、5～20 倍モル量の

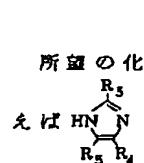
$\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{N}=\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{R}_4$ と、ピリジンまたはトリエチルアミンを加えて室温で 12～24 時間、または 3～7 時間沸点還流して反応せしめた後、水洗・乾燥・減圧乾固し、続いてクロロホルム/メタノール (10/1～20/1(v/v)) 混合溶媒を用いたシリカゲルカラムクロマトで精製、単離する方法、 $M\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OH})$ をジクロルメタンに溶解し、1～2 倍モル量の p-ニトロフェノキシカルボニルクロリド、またはフェノキシカルボニルクロリドと 2～3 倍モルのトリエチルアミンを添加して 0°C 以上、室温以下で数時間反応する。続いて

-831-

-18-


 $H_2N-R_2-N(R_3)(R_4)-C(=O)-C_6H_3(R_5)(R_6)$ を $M-PFP(CH_2OH)$ に対して 5 ~ 20 倍モル量加えて後、同上条件で反応及び精製する方法、またはこれらの方で得られることになる $2H-PFP(CH_2OCONH-R_2-N(R_3)(R_4)-C_6H_3(R_5)(R_6))$ に対して、2-ホルミルピケットフェンスボルフィリンの金属錯体を調製したと全く同じ方法を適用して、周期律表第4周期の中から選ばれた金属のイオンを導入することによって製造される。



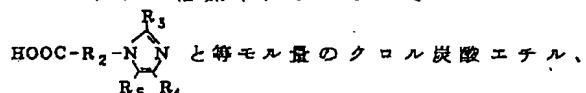
所望の化合物 $M-PFP(CH_2NHCO-R_2-N(R_3)(R_4)-C_6H_3(R_5)(R_6))$ は、例えば  (ここで、 $R_3 \sim R_6$ は記述の通り) で示されるイミダゾールと、 $HOOC-R_2X'$ (ここで、 R_2 は記述の通り、 X' はハロゲン原子) で示されるカルボン酸のメチルまたはエチルエステルを、

-19-

$M-PFP(CHO)$ をベンゼン、トルエン、キシレン、THF またはジクロルエタン好ましくはトルエンまたはベンゼンに溶解し、10 ~ 20 倍モル量の Wittig 試薬 ($\text{C}_6H_5P=CH-CO_2R_7$ (ここで、 R_7 は炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素) を添加した後、10 ~ 20 時間沸点還流する。次に反応液を順次希クエン酸水、水で洗浄した後、乾燥、減圧乾固し、残渣をベンゼン / エーテル (1/1 (v/v)) またはベンゼン / エーテル / アセトン (1/1/1 (v/v/v)) を溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトで精製することにより、カラム先端成分としてシス型が、後端成分としてトランス型が流出し、両者が 1/4 ~ 1/7 の比で得られる。

得られたシス及びトランス型の $M-PFP(CH=CH-CO_2R_7)$ を各々、アセトン、メタノールまたはこれらの任意の比からなる溶媒に浴かし、当モル以上の水酸化ナトリウムを含むアルカリ水溶液を添加後 6 ~ 24 時間反応する。酢酸で中和後減圧乾固し、例えばクロロホルム / メタノール (10/1 ~ 20/1 (v/v)) を溶媒に選んだシリカゲル

7) で記述したと全く同様のそれ自体公知の方法でイミダゾール 1 位置換基導入反応によって結合せしめた後、エステルを加水分解して調製されるイミダゾール $HOOC-R_2-N(R_3)(R_4)-C_6H_3(R_5)(R_6)$ を公知のペプチド結合手法である、酸ハロゲン化物法、混合酸無水物法、ジエチルリン酸シアニド法、活性エステル法、ジシクロヘキシルカルボジイミド法を用いて製造できる。例えばジクロルメタン溶媒中、0 ~ 5 °C で



及びトリエチルアミンを混合した後、前述のイミダゾールと当モル量の $M-PFP(CH_2NH_2)$ をジクロルメタン溶液として徐々に添加。同温度で 30 分以上反応した後、7) で示されたと全く同じ方法で単離精製される。

9) $R = CH=CH$ (シス、及びトランス型), $X =$ カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル

-20-

カラムクロマトにより精製する方法でエステルが加水分解された形の所望の化合物、 $M-PFP(CH=CH-COOH)$ が得られる。

これらの酸ハロゲン化物を得る方法としては、 $M-PFP(CH=CH-COOH)$ を低沸点のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、エーテル、THF などの有機溶媒にとかし、1 ~ 3 倍モル量のハロゲン化チオニル、またはハロゲン化オキサリルを添加して 0 ~ 50 °C で 1 ~ 24 時間反応した後減圧乾固するだけで良く、所望の化合物 $M-PFP(CH=CH-COX')$ (ここで、 X' はハロゲン原子) が定量的に製造される。

10) $R = (CH_2)_2$, $X =$ カルボン酸、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸の炭素数 1 ~ 7 の低級炭化水素エステル

9) で製造された $M-PFP(CH=CH-CO_2R_7)$ を、例えばテトラヒドロフランに溶解し、0.1 ~ 2 倍重量の 10 % - 活性炭担持パラジウム、触媒を添加する。水素気流下、常温常圧で数時間以上反応した後ベンゼン / エーテル (1/1 (v/v)) 混合溶

-21-

-22-

媒を用いたシリカゲルクロマトで精製する方法で所望のエステル型の化合物 $M\text{-PFP}((CH_2CO_2R)_7)$ が製造される。これらは 9) で述べたと全く同様にして遊離のカルボン酸及びその酸ハロゲン化物の形である所望の化合物へ誘導される。

11) $R = \text{炭素数 } 3 \text{ 以下のアルキルまたはアルケニル}, X = \text{CONH}-R_2-\text{N}(R_5)-\text{N}(R_4)-$

9) 及び 10) で製造された化合物と 7) で調製されたイミダゾール $H_2N-R_2-N(R_5)-N(R_4)-$ を、例えば 8) で述べた公知のペプチド総合法で結合せしめる方法、好ましくは 9) 及び 10) で調製された化合物のうちのカルボン酸ハロゲン化物と前述のイミダゾール、各々の当モル量を、これらに対して当モル以上のトリエチルアミンを含むジクロルメタン中で混合して後、0℃～室温の温度範囲で1時間以上反応する。続いて 7) 及び 8) で用いたと全く同じ操作手順で精製して所望の化合物が単離される。

-23-

グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、フェレドキシン、フェレドキシン-NADP-リダクターゼ、及びカタラーゼを添加する方法によっても鉄Ⅱ価錯体 $Fe(II)\text{-PFP}(R)$ への変換が可能である。

本発明のポルフィリン化合物は、前述の通りピケットフェンスポルフィリンとしての性質を備えているばかりでなく、2位に官能性置換基を持っていることから、親水性、疎水性または親疎水性のポルフィリン化合物への変換が自在である。置換基がポルフィリン中心金属に配位性である場合、外部から過剰の軸塩基を添加することなくそれ自体活性化合物となり得る。これらの理由から本発明の化合物は、均一または不均一水系、もしくは非水系での酸化還元反応触媒、酸素酸化触媒または酸素添加反応触媒及びガス吸着剤としての応用が可能となるばかりでなく、軸塩基として広く用いるが生体内毒性の高い遊離イミダゾールの存在を解消できることから、鉄錯体の形である場合、人工酸素運搬

-25-

1)～10) で調製された $M\text{-PFP}(R)$ は以下の方法で M を相互に変換できる。例えば 1)～10) で調製された $M\text{-PFP}(R)$ に対して $M\text{-PFP}(CHO)$ の脱イオン化処理法と全く同じ操作で金属イオンを遊離させることができ、 $2H\text{-PFP}(CHO)$ への金属イオン導入反応操作と全く同様にして、別の錯体 $M\text{-PFP}(R)$ を調製できる。

なお、上記ポルフィリン化合物のうち、鉄Ⅲ価錯体の形を有する場合は、例えばベンゼン、トルエン、ジクロルメタン、THF あるいは DMF などの有機溶媒中、水素ガス気流下、少量の不均一還元触媒、例えば活性炭担持パラジウムまたはパラジウム黒を添加することによって鉄Ⅱ価錯体の形に変換できる。E.Hasegawa 他、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 104, 793 (1982)。に記載された方法に従って、 $Fe(III)\text{-PFP}(R)$ を例えば 200 倍モルの卵黄ホスファチジルコリンに包埋させて後、0.05 M-リン酸緩衝溶液 (pH 7.4) 中、過剰モル量の NADD (ナトリウム塩)、グルコース-6-ホスフェート、

-24-

体またはその中間材料としての特徴を持つ。

以下、この発明を実施例により詳細に説明する。

実施例 1.

(1) J.P.Collman 他、*J.Am.Chem.Soc.*, 97, 1427 (1975) に記載された方法に従って調製されたピケットフェンスポルフィリン 2.02 g (20 mmol) をクロロホルム 1.5 L に溶解し、沸点還流下、 $Cu(CH_3CO_2)_2 \cdot H_2O$ 6.0 g (30 mmol) を溶解したメタノール飽和溶液を加えた。30分間還流継続後減圧濃縮し、メタノールを加えて結晶化させた。クロロホルム-メタノールから再結晶すると、ピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 ($Cu(II)\text{-PFP}(H)$) が得られた。

収量 2.01 g (収率 93.8%)。融点 (mp) > 300℃
TLC $R_f = 0.49$ (シリカゲルプレート、ベンゼン/エーテル (1/1(v/v))

IRスペクトル (KBr) 1690 ($\nu C=O$, アミド) cm^{-1} 他
可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 411, 534, 568

-26-

(肩吸収) nm
 FDMSスペクトル m/e 1071 (M⁺)
 元素分析 (C₆H₆N₈O₄Cuとして)
 分析値(計算値) H; 5.87 (6.01), C; 71.40
 (71.65), N; 10.29 (10.44)%
 (ii) Cu(II)-PFP(H) 1.90 g (17.7 mmol) をジクロルメタン 1.5 mL に溶解する。別に DMF 6.85 mL (0.885 mol) と POCl₃ 8.25 mL (0.885 mol) を氷冷下室温以下で混合することにより調製した Villameter 錫体を先の溶液に 30 分かけて室温で滴下した。8 時間沸点過流した後室温に戻した。得られた暗緑色のインモニウム塩溶液を冰水 1.5 mL に注入後、室温で濃アンモニア水 5.00 mL を加えて 1 時間反応させた。ベンゼン/エーテル (2/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (7 cmφ × 35 cm) で精製後アセトン-メタノールから再結晶すると、2-ホルミルピケットフェンスボルフィリンの銅二価錫体 (Cu(II)-PFP(CHO)) が得られた。

収量 1.28 g (収率 65.7%), mp 260~262°C

-27-

収量 3.54 g (収率 60.9%), mp 258~260°C
 TLC R_f = 0.44 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル/アセトン (8/8/1(v/v/v)))
 IRスペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド), 1675 (νC=O, アルデヒド) cm⁻¹ 他
 可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 429, 521, 559, 599, 655 nm
 FDMSスペクトル m/e 1038 (M⁺)
 元素分析 (C₆H₆N₈O₅として)
 實測値(計算値) H; 6.16 (6.40), C; 74.83
 (75.12), N; 10.65 (10.78)%
 PMRスペクトル (CDCl₃) δ(ppm) -2.41 (一重線, 2H, ピロールN-H), 0.068, 0.120, 0.125 (各々一重線, 36H, -CH₃), 7.09~8.87 (多重線, 26H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-), 9.41 (一重線, H, HN-C≡C-CHO), 9.47 (一重線, H, -CHO).
 CMRスペクトル (CDCl₃) δ(ppm) 26.45 (-CH₃) 38.95, 38.84 (-C(CH₃)₃), 115.07~149.94 (フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.39,

-29-

TLC R_f = 0.26 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1(v/v)))
 IRスペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド), 1675 (νC=O, アルデヒド) cm⁻¹ 他
 可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 423, 545, 586 nm
 FDMSスペクトル m/e 1099 (M⁺)
 元素分析 (C₆H₆N₈O₅Cu₁として)
 實測値(計算値) H; 5.88 (5.86), C; 70.66
 (70.92), N; 9.96 (10.18)%
 実施例 2
 Cu(II)-PFP(CHO) 6.0 g (5.6 mmol) を濃硫酸 1.20 mL 中に均一溶解して 2 時間、室温で反応させた。氷冷下、7.5 N-アンモニア水/ジクロルメタン (1/1(v/v)) 1.2 mL 中に注入した。クロロホルム層を水洗、乾燥の後減圧乾固し、残渣をベンゼン/エーテル (1/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (5.5 cmφ × 35 cm) で精製した。アセトン-メタノールから再結晶して、2-ホルミルピケットフェンスボルフィリン (2H-PFP(CHO))を得た。

-28-

175.51, 175.60 (-CONH-), 188.69 (-CHO).
 実施例 3
 2H-PFP(CHO) 1.00 mg (0.096 mmol) をクロロホルム 2.0 mL に溶解し、沸点過流下 Zn(CH₃CO₂)₂ · 2H₂O / メタノール (飽和溶液) 1 mL を加えた。1.5 時間沸点過流した後クロロホルム-石油エーテルから再結晶して、2-ホルミルピケットフェンスボルフィリンの亜鉛二価錫体 Zn(II)-PFP(CHO)を得た。

収量 1.04 mg (収率 98.0%), mp > 300°C
 TLC R_f = 0.35 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1(v/v)))
 IRスペクトル (KBr) 1690 (νC=O, アミド), 1675 (νC=O, アルデヒド) cm⁻¹ 他
 可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 434, 525 (肩吸収), 562, 605 nm
 FDMSスペクトル m/e 1101 (M⁺)
 元素分析 (C₆H₆N₈O₅Zn₁として)
 實測値(計算値) H; 5.98 (5.85), C; 70.74
 (70.80), N; 9.89 (10.16)%

-30-

PMRスペクトル(CDCl_3) δ (ppm) -0.208, -0.178, -0.142(各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 6.90~8.36(多重線, 20H, $-\text{CONH}-$ フェニル環水素), 8.71, 8.72, 8.73(各々一重線, 6H, ピロール環水素), 9.36(一重線, H, Nc1ccccc1C=O), 9.37(一重線, H, $-\text{CHO}$)。

実施例4.

$\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP(CHO)}$ 1.1g(1.0mmol)を $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}(1/5(\text{v/v}))$ 30mLに溶解し、 NaBH_4 37.83mg(10mmol)を加えた。室温で5分間反応した後、クロロホルム50mLを加えて同量の水で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後減圧乾固し、残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶することにより2-ヒドロキシメチルピケットフェンスルフィリンの銅二価錯体($\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP(CH}_2\text{OH)}$)を得た。

収量 1.02g(収率92.6%), mp 290~292°C
 TLC $R_f = 0.19$ (シリカゲルプレート, ベンゼン/
 エーテル(1/1(v/v))

IRスペクトル(KBr) 1690($\nu_{\text{C=O}}$, アミド),

-31-

可視スペクトル(CHCl_3) λ_{\max} 417, 511, 542
 (肩吸収), 585, 640 nm

FDMSスペクトル m/e 1040(M $^+$)

元素分析($\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_5$ として)

実測値(計算値) H; 6.80(6.58), C; 74.78
 (74.97), 10.65(10.76)%

PMRスペクトル(CDCl_3) δ (ppm) -2.62(一重線, 2H, ピロールN-H), 0.036, 0.051, 0.058, 0.083(各々一重線, 36H, $-\text{CH}_3$), 2.79(三重線, H, $-\text{OH}$), 4.95(二重線, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 7.15~8.83(多重線, 26H, フェニル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$)。8.99(一重線, H, Nc1ccccc1C=O)。

CMRスペクトル(CDCl_3) δ (ppm) 26.42($-\text{CH}_3$), 38.87($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.15($-\text{CH}_2\text{OH}$), 114.02~148.20(フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.51, 175.77, 175.90($-\text{CONH}-$)。

実施例6.

2H-PFP(CH_2OH) 1.04g(1.0mmol)をジクロルエタン100mLに溶解し、P-トルエンスルホニ

1040($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 他, 1675($\nu_{\text{C=O}}$, アルデヒド) cm^{-1} 消失,

可視スペクトル(CHCl_3) λ_{\max} 413, 535, 572 nm

FDMSスペクトル m/e 1101(M $^+$)

元素分析($\text{C}_{65}\text{H}_{66}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cu}_1$ として)

実測値(計算値) H; 5.99(6.03), C; 70.53
 (70.79), N; 9.91(10.16)%

実施例5

2H-PFP(CHO) 2.29g(2.20mmol)をクロロホルム/メタノール(5/1(V/V))に溶解し、 NaBH_4 33.0mg(8.72mmol)を加えた後室温で10分間反応させた。実施例4.と全く同様に精製することにより、2-ヒドロキシメチルピケットフェンスルフィリン(2H-PFP(CH_2OH))を得た。

収量 2.22g(収率96.8%) mp >300°C

TLC $R_f = 0.51$ (クロロホルム/メタノール(10/1(V/V)))
 IRスペクトル(KBr) 1690($\nu_{\text{C=O}}$, アミド),
 1060($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 他, 1675($\nu_{\text{C=O}}$, アルデヒド) cm^{-1} 消失

-32-

ルクロリド3.8g(20mmol)及びビリジン8mL(100mmol)を加えた。50°Cで5時間反応した後、20mLのメタノールを加えて10分間攪拌した。次に水洗・乾燥・減圧濃縮操作後、クロロホルム/メタノール(8/1(v/v))溶媒を用いたシリカゲルカラム(4cmφ×24cm)で精製することにより、P-トルエンスルホニルオキシメチルピケットフェンスルフィリン(2H-PFP($\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$))を得た。

収量 0.94g(収率78.6%)

TLC $R_f = 0.09$ (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール(9/1(v/v)))

IRスペクトル(KBr) 1690($\nu_{\text{C=O}}$, アミド),
 1345, 1160(ν_{SO_2}) cm^{-1} 他, 1060($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 消失

可視スペクトル(CHCl_3) λ_{\max} 419, 513, 544(肩吸収), 588, 645 nm

元素分析($\text{C}_{72}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_1$ として)

実測値(計算値) H; 6.10(6.24), C; 72.09
 (72.34), N; 9.11(9.37)%

-34-

特開昭59-164791 (10)

PMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm) -2.64(一重線, 2H, ピロール NH), -0.137, 0.090, 0.097, 0.149(各々一重線, 3H, ピペロイル- CH_3), 1.750(一重線, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 6.42(二重線, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.22~9.47(多重線, 31H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-)。

CMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm) 26.36, 26.54(- CH_3), 38.22, 38.63, 38.95($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 114.66~151.65(フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.62, 175.80, 176.07, 177.16(-CONH-)。

実施例 7.

$\text{Cu(II)-PFP(CH}_2\text{OH)}$ 1.01g (0.916 mmol) をジクロルメタン 5.0 mL に溶解し、メタンスルホニルクロリド 3.54 mL (4.58 mmol), ピリジン 4.45 mL (5.50 mmol) を添加した。室温で 30 分反応した後メタノール 2.5 mL を加えて 10 分間攪拌した。水洗・乾燥・減圧濃縮後、クロロホルム / メタノール (5/1(v/v)) を溶媒としたシリカゲルカラム (5 cm ϕ × 30 cm) で精製することにより、2-メタンスルホニルオキシメチルピケットフェンスルホニルフィリン (2H-PFP($\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$))を得られた。

-35-

(4.95 mmol) を添加した。室温で 1.6 時間反応した後、2.5 mL のメタノールを加え 5 分間攪拌した。水洗・乾燥後クロロホルム / メタノール (7/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (5 cm ϕ × 30 cm) で精製し、クロロホルム - 石油エーテルから再結晶すると 2-メタンスルホニルオキシメチルピケットフェンスルホニルフィリン (2H-PFP($\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$)) が得られた。

収量 2.22g (収率 97.4%), mp 188~190°C (分解)

TLC R_f = 0.12 (シリカゲルプレート, クロロホルム / メタノール (9/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド), 1350, 1160 (ν_{SO_2}) cm^{-1} 他, 1060 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 消失

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 419, 513, 544 (肩吸収), 588, 645 nm

元素分析 ($\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{SO}_7\text{Cu}_1$ として)

実測値 (計算値) H: 6.09 (6.30) C: 70.50 (70.82), N: 9.98 (10.01) %

PMR スペクトル (CDCl_3) δ (ppm) -2.66 (一重線,

ルカラム (5.5 cm ϕ × 15 cm) で精製することにより、メタンスルホニルオキシメチルピケットフェンスルホニルフィリンの銅二価錯体 ($\text{Cu(II)-PFP(CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$))を得た。

収量 1.07g (収率 98.9%), mp 185~188°C (分解)

TLC R_f = 0.29 (シリカゲルプレート, クロロホルム / メタノール (5/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド), 1345, 1160 (ν_{SO_2}) cm^{-1} 他, 1040 ($\nu_{\text{C-OH}}$) cm^{-1} 消失。

可視スペクトル (CHCl_3) λ_{max} 412, 535, 571 (肩吸収) nm

元素分析 ($\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{SO}_7\text{Cu}_1$ として)

実測値 (計算値) H: 5.51 (5.80), C: 67.00 (67.13), N: 9.27 (9.49) %

実施例 8.

2H-PFP(CH_2OH) 2.12g (2.04 mmol) をジクロルメタン 5.0 mL に溶解し、メタンスルホニルクロリド 3.51 mL (4.08 mmol), ピリジン 4 mL

-36-

2H, ピロール N-H), -0.134, 0.078, 0.147, 0.169(各々一重線, 3H, ピペロイル- CH_3), 3.43(一重線, 3H, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 6.53(二重線, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.19~9.67(多重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-)。

実施例 9.

2H-PFP(CH_2OH) 6.0mg (0.058 mmol) をジクロルメタン 5 mL に溶解し、臭化チオニル 0.09 mL (0.116 mmol) とトリエチルアミン 0.2 mL (0.140 mmol) を添加した。室温、暗所で 2 日間反応した後、水洗・乾燥し、次にクロロホルム / メタノール (20/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2.3 cm ϕ × 15 cm) で精製することにより、2-プロモメチルピケットフェンスルホニルフィリン (2H-PFP(CH_2Br))を得た。

収量 3.50 mg (収率 54.2%)

TLC R_f = 0.81 (シリカゲルプレート, クロロホルム / メタノール (9/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1}

-38-

他。 $1060 (\nu_{C-OH}) \text{cm}^{-1}$ 消失
 可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\max} 421, 514,$
 545 (肩吸収), $587, 645 \text{nm}$
 元素分析 ($C_{65}H_{67}N_8O_4Br_1$ として)
 實測値 (計算値) H; 6.11 (6.12), C; 70.41
 (70.70) , N; 1.000 (1.015)%
 PMR スペクトル (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: -2.58 (一重線,
 2H , ピロール NH), 0.00, 0.05, 0.093 (各々
 一重線, 36H , $-\text{CH}_3$), 1.64 (一重線, 2H ,
 $-\text{CH}_2\text{Br}$), 7.12~8.79 (多重線, 27H , フェニ
 ル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$)。

実施例 1.0.

$2\text{H-PFP(CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3)$ 2.1g (1.88mmol) をアセト
 ン 30 mL に溶かし、2-メチル-2-プロパ
 ノール 150 mL を追加する。アジ化ナトリウム
 1.22g (18.8mmol) 添加後、3時間沸点環流する。
 溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで抽出
 した後水洗をおこなう。減圧乾固後残渣をクロ
 ロホルム-メタノールから再結晶することによ
 り、2-アジドメチルピケットフェンスボルフィ

-39-

実施例 1.1.

$\text{Cu(II)-PFP(CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3)$ 1.03g (0.872mmol)
 を DMF 20 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 1.13g
 (17.4mmol) を加えて 50°C で 1.5 時間反応させ
 た。得られた反応物に対して実施例 1.0. で述べ
 たと全く同じ操作をおこなった後、アセトン-
 メタノールから再結晶する方法により、2-ア
 ジドメチルピケットフェンスボルフィリンの銅
 二価錯体 ($\text{Cu(II)-PFP(CH}_2\text{N}_3$)を得た。

収量 230mg (収率 23.4%), mp $252\sim254^\circ\text{C}$
 TLC $R_f = 0.58$ (シリカゲルプレート, ベンゼ
 ン/エーテル $(1/1(\text{v/v}))$
 IR スペクトル (KBr) $2100 (\nu_{N_3}), 1695$
 $(\nu_{C=O}, \text{アミド}) \text{cm}^{-1}$ 他。
 可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\max} 411, 534,$
 567 (肩吸収) nm
 FDMS スペクトル $m/e 1126 (\text{M}^+)$
 元素分析 ($C_{65}H_{65}N_1O_4Cu_1$ として)
 實測値 (計算値) H; 5.67 (5.81), C; 68.95
 (69.22) , N; 1.351 (1.366)%

-41-

リン ($2\text{H-PFP(CH}_2\text{N}_3)$)を得る。収量 1.50g (75.0%)TLC $R_f = 0.83$ (シリカゲルプレート, クロロホル
 ム/メタノール $(18/1(\text{v/v}))$)IR スペクトル (KBr) $2100 (\nu_{N_3}), 1690$
 $(\nu_{C=O}, \text{アミド}) \text{cm}^{-1}$ 他可視スペクトル (CHCl_3) λ_{\max}
 FDMS $1065 (\text{M}^+)$ 元素分析 ($C_{65}H_{65}N_1O_4$ として)実測値 (計算値) H; 6.14 (6.33), C; 72.98
 (73.22) , N; 1.444 (1.445)%PMR スペクトル (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: -2.62 (一重
 線, 2H , ピロール N-H), 0.061, 0.080, 0.085
 (各々一重線, 36H , $-\text{CH}_3$), 4.64 (二重線,
 2H , $-\text{CH}_2\text{N}_3$), 7.14~8.86 (多重線, 27H ,
 フェニル環, ポルフィリン環水素, $-\text{CONH}-$)
 CMR スペクトル (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 26.42
 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_3), 38.89 (-\text{C}(\text{CH}_3)_3), 49.79$
 $(-\text{CH}_2\text{N}_3), 114.37\sim147.11$ (フェニル環,
 ポルフィリン環炭素), 175.48, 175.60 ($-\text{CONH}-$)。

-40-

実施例 1.2.

$\text{Cu(II)-PFP(CH}_2\text{N}_3)$ 203mg (0.180mmol) をグ
 リム 15 mL に溶解した。窒素気流下、トリフェ
 ニルホスフィン 150mg (0.57mmol) を加えて
 2時間反応した後、濃アンモニア水 0.5 mL
 (7.5 mmol) を滴下し、続いて室温で 40 時間
 反応させた。溶媒を減圧留去した後、クロロホ
 ルム/メタノール $(20/1(\text{v/v}))$ 溶媒を用いたシリ
 カゲルカラム ($3.0\text{ cm} \phi \times 25\text{ cm}$) を用いて精製す
 ることにより、2-アミノメチルピケットフェ
 ンスボルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP(CH_2
 $\text{NH}_2)$)を得た。

収量 132mg (66.6%)TLC $R_f = 0.25$ (シリカゲルプレート, クロロホ
 ルム/メタノール $(20/1(\text{v/v}))$)IR スペクトル (KBr) $3500\sim3300 (\nu_{NH_2}),$
 $3430 (\nu_{NH}, \text{アミド}), 1690 (\nu_{C=O}, \text{アミド})$
 cm^{-1} 他, $2100 (\nu_{N_3}) \text{cm}^{-1}$ 消失。可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\max} 410, 533,$
 567 (肩吸収) nm

-42-

FDMS スペクトル m/e 1101 ($M+1$)⁺元素分析 ($C_{65}H_{67}N_9O_4Cu$ として)実測値 (計算値) H: 6.00 (6.13), C: 70.69
(70.86), N: 11.27 (11.44)%

実施例 1.3.

$2H\text{-PFP}(CH_2N_3) 210mg$ (0.197 mmol) をグリム 1.5 ml に溶解し、窒素気流中でトリフェニルホスフィン 160 mg (0.61 mmol) を加えて後、室温で 1 時間反応させた。次に濃アンモニア水 0.5 ml (7.5 mmol) を滴下し、室温で 1.6 時間反応させた。実施例 1.2. で述べたと全く同様に精製することにより、2-アミノメチルピケットフェンスルフィリン ($2H\text{-PFP}(CH_2NH_2)$) が得られた。

収量 70 mg (収率 34%)

TLC $R_f = 0.41$ (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 3500 ~ 3300 (ν_{NH_2}),
3440 (ν_{NH} , アミド), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド)
 cm^{-1} 他、2110 (ν_{N_3}) cm^{-1} 消失。

-43-

リン ($2H\text{-PFP}(CH_2OCOC\>C)$) が塩酸塩の形で定量的に得られた。

TLC $R_f = 0.68$ (シリカゲルプレート、ベンゼン/エーテル/アセトン (5/5/1(v/v/v))),
 $2H\text{-PFP}(CH_2OH)$ は同条件で $R_f = 0.44$
FDMS m/e 1120 (M^+)

実施例 1.5.

実施例 1.4. で得た $2H\text{-PFP}(CH_2OCOC\>C) 110mg$ (0.10 mmol) をジクロルメタン 2.0 ml に溶解し、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール 1.25 mg (1 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を加えて室温で 1.6 時間反応させた。溶媒を減圧留去後水洗、乾燥し、クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2 cm ϕ \times 20 cm) で精製することにより、
 $2H\text{-PFP}(CH_2OCOCONH(CH_2\text{--}\overset{\text{N}}{\text{N}}\text{--}N)$ が得られた。

収量 75 mg (収率 59.5%)

TLC $R_f = 0.39$ (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))IR スペクトル (KBr) 1720 ($\nu_{C=O}$, ウレタン),可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512,

544 (肩吸収), 586, 643 nm

FDMS スペクトル m/e 1040 ($M+1$)⁺元素分析 ($C_{65}H_{69}N_9O_4$ として)実測値 (計算値) H: 6.66 (6.69), C: 74.87
(75.05), N: 12.04 (12.12)%

PMR スペクトル ($CDCl_3$) - 2.61 (一重線, 2H,
ピロール N-H), 0.083, 0.073, 0.053, 0.041,
0.036 (各々一重線, 36H, -CH₃), 1.92 (幅広
線, 2H, -NH₂), 4.16 (一重線, 2H, -CH₂-),
7.19 ~ 8.82 (多重線, 27H, フェニル環, ポル
フィリン環水素, -CONH-).

実施例 1.4.

$2H\text{-PFP}(CH_2OH) 104mg$ (0.10 mmol) をジクロル
メタン 2.0 ml に溶解して 0°C に冷却した。ホス
ゲン 1.0 mmol を含む四塩化炭素溶液 0.23 ml を
加えた後、1 時間反応させた。室温に戻してさ
らに 1 時間反応した後、溶媒及び過剰のホスゲン
を減圧留去して乾燥すると、2-クロロカル
ボニルオキシメチルピケットフェンスルフィ

-44-

1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他可視スペクトル ($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512,
544 (肩吸収), 585, 640 nm元素分析 ($C_{72}H_{77}N_1O_6$ として)実測値 (計算値) H: 6.37 (6.51), C: 72.23
(72.52), N: 12.78 (12.92)%

PMR スペクトル ($CDCl_3$) δ(ppm) - 2.60 (一重
線, 2H, ピロール N-H), 0.007, 0.051,
0.075, 0.117 (各々一重線, 36H, -CH₃),
2.03 (五重線, 2H, OCONHCH₂CH₂CH₂), 3.19
(四重線, 2H, OCONHCH₂CH₂CH₂), 4.09 (三
重線, 2H, OCONHCH₂CH₂CH₂), 5.04 (二重線,
H, -CH₂OCONH), 5.73 (多重線, 2H,
CH₂OCONH), 7.03 ~ 8.83 (多重線, 30H, フ
ェニル環, ポルフィリン環, 及びイミダゾール
環水素, -CONH-).

CMR スペクトル ($CDCl_3$) δ(ppm) 26.45 (-CH₃),
31.43, 37.78, 44.21 (CH₂CH₂CH₂), 38.89
(-C(CH₃)₃), 61.32 (CH₂OCONH), 114.37 ~
151.22 (フェニル環, ポルフィリン環, 及びイ

-46-

ミダゾール環炭素), 156.37 (-OCONH-),
175.46, 175.72, 176.16 (-CONH-)。

実施例 1.6.

2H-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₃N₃) 3.8 mg (0.032 mmol) を THF 1.0 mL に溶解して窒素気流中、沸点環流下 K₂FeBr₂·4H₂O 92.1 mg (0.32 mmol) とピリジン 0.026 mL (0.32 mmol) を加えた。2.5 時間同温度で反応した後、減圧乾固し、クロロホルム / メタノール (10/1(v/v)) を溶媒としたシリカゲルカラム (2 cmφ × 20 cm) で精製する方法で鉄三価イオンが対イオン Br[⊖]をもって導入された形の錯体 Fe(III)·Br[⊖]-PFP(CH₂OCONH(CH₂)₃N₃)を得た。

収量 3.0 mg (収率 71.0 %)

TLC R_f = 0.27 (シリカゲルプレート, クロロホルム / メタノール (10/1(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1725 (νC=O, ウレタン),
1690 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他
可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 417, 505,
575, 640, 657 (肩吸収) nm

-47-

$\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 他。
可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 422, 542,
581 nm
FDMS スペクトル m/z 1156 (M⁺)
元素分析 (C₆H₆N₃O₆Cu₁として)
実測値 (計算値) H: 5.78 (5.92), C: 70.33
(70.60), N: 9.60 (9.69) %
(2) シス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃)
収量 9.3 mg (収率 10.1 %)
TLC R_f = 0.47 (シリカゲルプレート, ベンゼン / エーテル (4/5(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1720 (νC=O, エステル),
1690 (νC=O, アミド), 1630 (νC=C,
 $\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 他。
可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 416, 538,
574 nm
FDMS スペクトル m/z 1156 (M⁺)
元素分析 (C₆H₆N₃O₆Cu₁として)
実測値 (計算値) H: 5.85 (5.92), C: 70.39
(70.60), N: 9.55 (9.69) %

元素分析 (C₇H₇N₁O₆Fe₁Br₁として)
実測値 (計算値) H: 5.60 (5.70), C: 64.80
(65.21), N: 11.38 (11.62) %

実施例 1.7, 1.8

Cu(II)-PFP(CHO) 8.8 mg (0.08 mmol) をトルエン 2.5 mL に溶解し、(C₆H₅P=CH-CO₂CH₃ (mp 162 ~ 163 °C) 400 mg (1.2 mmol) を添加後 20 時間沸点環流した。反応後 10% - クエン酸水溶液、水、5% - 炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、次に減圧乾固した。残渣をベンゼン / エーテル (1/1(v/v)) を溶媒としたシリカゲルカラム (2 cmφ × 20 cm) を用いて精製することにより、シス、およびトランスクーリンの錯体 Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃)を得た。

(1) トランスクーリン - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃)
収量 5.40 mg (収率 58.4 %)
TLC R_f = 0.33 (シリカゲルプレート, ベンゼン / エーテル (4/5(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1725 (νC=O, エステル),
1690 (νC=O, アミド), 1625 (νC=C,

-48-

実施例 1.9.

トランスクーリン - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO₂CH₃) 5.4 mg (0.047 mmol) を THF 2.0 mL に溶解した。10% - 活性炭担持パラジウム 100 mg を添加して、水素気流下常温常圧で接触還元反応を 6 時間おこなった後、触媒を沪去、次いで溶媒を減圧留去した。残渣を、ベンゼン / エーテル (1/1(v/v)) に溶媒を用いたシリカゲルカラム (2.8 cmφ × 40 cm) で精製することにより、2-(2-メトキシカルボニル)エチルピケットフェンスボルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP((CH₂)₂CO₂CH₃)) が得られた。

収量 3.55 mg (収率 65.6 %)
TLC R_f = 0.50 (シリカゲルプレート, ベンゼン / エーテル (1/1(v/v)))
IR スペクトル (KBr) 1730 (νC=O, エステル),
1690 (νC=O, アミド) cm⁻¹ 他, 1625 (νC=C,
 $\text{H}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$) cm⁻¹ 消失。
可視スペクトル (CHCl₃) λ_{max} 415, 538,
572 (肩吸収), 622 nm

-50-

特開昭59-164791(14)

FDMSスペクトル m/e 1158 (M^+)

元素分析 ($C_{68}H_{70}N_8O_6Cu_1$ として)

実測値(計算値) H: 5.89 (6.09), C: 70.20
(70.48), N: 9.44 (9.67)%

実施例 20.

$Cu(II)-PFP((CH_2)_2CO_2CH_3)$ 2.0mg (0.017mmol) を濃硫酸 2mLに溶解し、室温で2時間反応させた。次に氷/ジクロルメタン 50g/50mL中に注入し、10%炭酸ナトリウムを滴下して中和した。有機層を分離し、水洗、乾燥後減圧乾固し、残渣をベンゼン/エーテル(1/1(v/v))を用いたシリカゲルカラム(2cmφ×20cm)で精製することにより、2-(2-メトキシカルボニル)エチルピケットフェンスボルフィリン(2H-PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$))を得た。

収量 1.35mg (収率 7.14%)

TLC $R_f = 0.50$ (シリカゲルプレート、ベンゼン/エーテル(1/1(v/v)))

IRスペクトル(KBr) 1740 ($\nu_{C=O}$, エステル), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} 他。

-51-

を用いたシリカゲルカラム(2cmφ×20cm)を用いて精製することにより、2-カルボキシエチルピケットフェンスボルフィリン(2H-PFP($(CH_2)_2COOH$))を得た。

収量 1.5.0mg (収率 6.7.5%)

TLC $R_f = 0.24$ (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール(20/1(v/v)))

IRスペクトル(KBr) 1720 ($\nu_{C=O}$, カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} , 1740 ($\nu_{C=O}$, エステル) 消失。

可視スペクトル($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512, 545(肩吸収), 588, 643nm。

FDMSスペクトル m/e 1082 (M^+)

元素分析 ($C_{67}H_{70}N_8O_6$ として)

実測値(計算値) H: 6.47 (6.51), C: 74.04
(74.28), N: 10.29 (10.34)%

PMRスペクトル($CDCl_3$) δ (ppm) -2.61(一重線, 2H, ピロールN-H); 0.09~0.28(多重線, 36H, -CH₃), 2.85(三重線, 2H, -CH₂CH₂-), 3.21(三重線, 2H, -CH₂CH₂-), 7.02~8.85(多

可視スペクトル($CHCl_3$) λ_{max} 418, 512,

545(肩吸収), 587, 643nm

FDMSスペクトル m/e 1096 (M^+)

元素分析 ($C_{68}H_{72}N_8O_6$ として)

実測値(計算値) H: 6.46 (6.61), C: 74.21
(74.43), N: 9.98 (10.21)%

PMRスペクトル($CDCl_3$) δ (ppm) -2.60(一重線, 2H, ピロールN-H), 0.09~0.29(多重線, 36H, -CH₃), 2.88(三重線, 2H, -CH₂CH₂-), 3.25(三重線, 2H, -CH₂CH₂-), 3.63(一重線, 3H, -COOCH₃), 7.04~8.84(多重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-)。

実施例 21.

2H-PFP($(CH_2)_2CO_2CH_3$) 2.25mg (0.02mmol) をメタノール 1.0mLに溶解し、水酸化ナトリウム 8mg (0.2mmol) を含む水溶液 0.2mLを加えた。室温で20時間反応後酢酸 0.02mLを添加して酸性溶液とした。溶媒を減圧除去後クロロホルム抽出し、水洗、乾燥の後減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール(12/1(v/v))溶媒

-52-

重線, 27H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-)。

実施例 22.

$Cu(II)-PFP((CH_2)_2CO_2CH_3)$ 2.3.2mg (0.02mmol) を実施例 21 の方法に従って加水分解することにより、2-カルボキシエチルピケットフェンスボルフィリンの銅二価錯体($Cu(II)-PFP((CH_2)_2COOH)$)が得られた。

収量 1.6.7mg (収率 7.2.9%)

TLC $R_f = 0.25$ (シリカゲルプレート、クロロボルム/メタノール(20/1(v/v)))

IRスペクトル(KBr) 1710 ($\nu_{C=O}$, カルボン酸), 1690 ($\nu_{C=O}$, アミド) cm^{-1} , 1730 ($\nu_{C=O}$, エステル) cm^{-1} 消失。

可視スペクトル($CHCl_3$) λ_{max} 415, 537, 573(肩吸収), 622nm。

FDMSスペクトル m/e 1143 (M^+)

元素分析 ($C_{67}H_{68}N_8O_6Cu_1$ として)

実測値(計算値) H: 5.84 (5.99), C: 70.00
(70.29), N: 9.54 (9.79)%

-54-

実施例 2.3.

$\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{COOH})$ 1.5 mg (0.013 mmol) をジクロルメタン 1.0 mL に溶解して塩化チオニル 0.05 mL (0.69 mmol) を加えた。2時間沸点還流後減圧乾燥した。ジクロルメタン 1.0 mL に再溶解後冰冷し、0~5°C の溶液とした。1-(5-アミノペンチル)-2-メチルイミダゾール・2 塩酸塩 (mp 142~143°C; 合成法については、例えば E.Tsuchida 他, Bull.Chem.Soc.Jpn., 55, 1890 (1982).) を詳述されている) 3.2 mg (0.013 mmol) を常法に従って脱塩酸し、トリエチルアミン 0.01 mL (0.072 mL) を含むジクロルメタン 5 mL に溶解した。これを先の溶液中に滴下し、0~5°C で1時間反応した後室温に戻し一夜放置した。同量の水で2回洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (10/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2 cmφ × 20 cm) で精製することにより、 $\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3)$ が得られた。

-55-

ホルム/メタノール (10/1(v/v))
IRスペクトル (KBr) 1690, 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1} 他
可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\text{max}} 416, 508, 576, 640, 674$ (肩吸収) nm
FDMS m/e 1285 ((M+1) $^+$)
元素分析 (C₇H₈N_{1.1}O₅Fe₁Br₁として)
実測値 (計算値) H: 5.97 (6.12), C: 66.54 (66.81), N: 11.02 (11.28) %

実施例 2.4.

実施例 1.6. で調製された $\text{Fe}(\text{III})\cdot\text{Br}^{\ominus}\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3)$ をベンゼン (市販一級品を、水素化カルシウム上で常圧蒸留後モレキュラーシーフス、4A 1/16 を加え保存したもの) に溶解して 5×10^{-5} モル濃度溶液 (4 mL) を調製した。これに水素気流下、10% - 活性炭担持パラジウム (触媒) 1 mg 添加し、室温で10分間反応させた。次に同上空気のもとで触媒を沪去すると、 $\text{Fe}(\text{II})\text{-PFP}(\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3)$ がベン

-57-

収量 1.2.0 mg (70.8 %)

TLC $R_f = 0.27$ (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))
IRスペクトル (KBr) 1690, 1665 ($\nu_{\text{C=O}}$, アミド) cm^{-1} 他、1710 ($\nu_{\text{C=O}}$, カルボン酸) cm^{-1} 消失。

可視スペクトル (CHCl_3) $\lambda_{\text{max}} 415, 537, 572$ (肩吸収), 620 nm

元素分析 (C₇H₈N_{1.1}O₅Cu₁として)

実測値 (計算値) H: 6.21 (6.46), C: 70.28 (70.54), N: 11.69 (11.90) %

実施例 2.4.

$\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3)$ 9 mg (0.007 mmol) を実施例 2. で示したと全く同様にして脱鋼イオン化をおこなった後、実施例 1.6. に従って、鉄イオン導入すると、全く同様にして、鉄 III 価錯体 $\text{Fe}(\text{III})\cdot\text{Br}^{\ominus}\text{-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3)$ が得られた。

収量 7.1 mg (収率 74.2 %)

TLC $R_f = 0.24$ (シリカゲルプレート、クロロ

-56-

ゼン溶液として得られた (0 - 帯 $\lambda_{\text{max}} 539$ nm)。触媒基が配位した鉄 II 価錯体であるその他の証拠として、得られた溶液に30秒間1気圧酸素を通気したところ、ピケットフェンスボルフィリン鉄二価錯体と N-アルキルイミダゾールで構成される錯体の酸素ガス吸着状態に特徴的な0带 $\lambda_{\text{max}} 545$ nm を示し、続いて2分間の窒素ガス通気によって元の吸収位置 (0 帯 $\lambda_{\text{max}} 540$ nm) に戻ること、すなわち室温で酸素分子を可逆的に吸脱着し得る活性物質であることが挙げられる。この場合の鉄 - 酸素分子間の結合はすぐぶる安定 (半寿命 5 時間) であり、同条件下、ピケットフェンスボルフィリンの鉄二価錯体と N-エチルイミダゾールで構成される錯体の酸素化錯体の半寿命が3時間であったことからも証明される。

出願人代理人弁理士鈴江武彦

-58-